

· 基础研究 ·

芪苈强心胶囊对 AMI 致 CHF 大鼠
脂肪酸代谢的影响常丽萍¹ 秘红英^{1,2} 张军芳³ 袁国强^{2,4} 贾振华^{1,2} 吴以岭¹

摘要 **目的** 观察复方中药芪苈强心胶囊对急性心肌梗死(AMI)致心力衰竭(CHF)大鼠脂肪酸代谢的影响。**方法** 采用结扎冠状动脉左前降支的方法建立 AMI 大鼠模型,术后第 5 周利用小动物超声仪评价 CHF 大鼠模型,并将大鼠随机分为正常组(12 只)、假手术组(12 只)、模型组(11 只)、芪苈强心组(10 只)和贝那普利组(11 只)。芪苈强心组以 1 g/(kg·d)芪苈强心胶囊灌胃给药,贝那普利组以 10 mg/(kg·d)贝那普利片灌胃给药,正常组、假手术组和模型组同期灌胃等体积的生理盐水,均为每日 1 次。给药 8 周后,利用全自动生化仪检测血清游离脂肪酸(FFA)水平,应用气相色谱仪观察各组大鼠心肌组织 n-6 系多不饱和脂肪酸(n-6 PUFAs)水平,同时采用 Spearman 相关性分析二者之间的相关性。**结果** 与正常组及假手术组比较,模型组大鼠血清 FFA 水平和心肌组织 n-6 系 PUFAs 含量均明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,芪苈强心组和贝那普利组大鼠血清 FFA 水平和 n-6 系 PUFAs 含量显著降低($P < 0.01$)。血清 FFA 与心肌组织 C18:2 n-6、C20:4 n-6 及 C22:4 n-6 呈正相关($r = 0.923, 0.911, 0.798$, 均 $P < 0.01$)。**结论** 芪苈强心胶囊可降低心肌组织 n-6 系 PUFAs 水平,减少 FFA 释放入血,且与 n-6 系 PUFAs 水平呈正相关,可减轻脂肪酸堆积,改善脂质代谢,从而有效防治慢性心力衰竭。

关键词 急性心肌梗死;慢性心力衰竭;芪苈强心胶囊;n-6 系多不饱和脂肪酸;脂肪酸代谢

Effect of Qili Qiangxin Capsule on Fatty Acid Metabolism in Rats with AMI-induced CHF CHANG Li-ping¹, BEI Hong-ying^{1,2}, ZHANG Jun-fang³, YUAN Guo-qiang^{2,4}, JIA Zhen-hua^{1,2}, WU Li-yiling¹
1 Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050017); 2 Key Disciplines of State Administration of TCM for Collateral Disease, Affiliated Yiling Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050091); 3 National Key Laboratory of Collateral Disease Research and Innovative Chinese Medicine, Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd, Shijiazhuang (050035); 4 Key Laboratory of State Administration of TCM (Cardio-Cerebral Vessel Collateral Disease), Key Laboratory of Hebei Province for Collateral Diseases, Yiling Pharmaceutical Research Institute of Hebei, Shijiazhuang (050035)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Qili QiangXin (QLQX) Capsule on fatty acid metabolism in the rats with AMI-induced chronic heart failure (CHF). **Methods** The AMI rat model was established by ligating the left anterior descending coronary artery, and was evaluated by small animal ultrasound equipment at the fifth week after operation. The rats were randomly divided into five groups, including normal group ($n = 12$), sham operation group ($n = 12$), model group ($n = 11$), QLQX group ($n = 10$) and benazepril group ($n = 11$). The QLQX group rats were administered with QLQX Capsules by gavage ($1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), and benazepril group rats were administered with benazepril tablets by gavage ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), equal volume of NS to the sham, control and model group once a day. After 8

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(No. 2012CB518606);河北省科技计划(国际科技合作专项)资助项目(No. 16397784D);河北省人才培养工程资助项目(No. A201500539)

作者单位:1. 河北医科大学研究生院(石家庄 050017); 2. 河北医科大学附属以岭医院, 国家中医药管理局中医络病学重点学科(石家庄 050091); 3. 石家庄以岭药业股份有限公司, 络病研究与创新中药国家重点实验室(石家庄 050035); 4. 河北以岭医药研究院, 国家中医药管理局重点研究室(心脑血管络病), 河北省络病重点实验室(石家庄 050035)

通讯作者:吴以岭, Tel: 0311-66703020, E-mail: changliping08@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170327.067

weeks of administration, serum free fatty acid (FFA) levels were measured by automatic biochemical analyzer, the levels of n-6 polyunsaturated fatty acids (n-6 PUFAs) in myocardium of rats were observed by gas chromatograph, the correlation between them were analyzed by Spearman's Correlation Analysis at the same time. Results Compared with the normal group/sham operation group, the serum FFA level and the content of n-6 PUFAs in the myocardial tissue significantly increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the level of serum FFA and content of n-6 PUFAs in the QLQX group and benazepril group significantly decreased ($P < 0.01$). Serum FFA and myocardial C18:2 n-6, C20:4 n-6 and C22:4 n-6 were positively correlated ($r = 0.923, 0.911, 0.798$, all $P < 0.01$). Conclusion QLQX Capsule can decrease the level of n-6 PUFAs in the myocardium, reduce the releasing of FFA into the blood, positively correlated with the level of n-6 PUFAs, so as to effectively prevent and treat CHF.

KEYWORDS acute myocardial infarction; chronic heart failure; Qiliqiangxin capsule; n-6 polyunsaturated fatty acid; fatty acid metabolism

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一个多因素相互作用的复杂病理过程,冠心病心肌梗死最终出现 CHF 的发病率高达 32% ~ 48%^[1]。因此针对 CHF 发病机制,开展防治策略研究,寻找有效治疗药物具有重要意义。

在西医标准化治疗的基础上加用芪苈强心胶囊 12 周,可有效降低反映 CHF 病变程度的血清氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)水平,改善明尼苏达生活质量评分,改善心功能,增加心衰患者 6 min 步行距离、减少复合终点事件发生率,与单纯应用西药治疗具有显著差异^[2]。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)及其代谢产物参与细胞内多种生理活动,如细胞增殖、血管生成、趋化过程、有丝分裂、凋亡和迁移等具有重要的生理功能,尤其是 n-3 系、n-6 系 PUFAs 在高血压、冠心病、糖尿病等中发挥着重要作用^[3,4]。因此,该研究选用循证医学研究证实的确有临床疗效的复方中药芪苈强心胶囊作为 CHF 干预药物,观察其对急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)致 CHF 大鼠脂肪酸代谢的影响。

材料与方法

1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 72 只,6 周龄体重 200 ~ 220 g,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,许可证编号:SCXK(京)2014-0004。采用 5% 苦味酸标记,5 只/笼,自由进食饮水,光照 12 h/天,温度 20 ~ 23 °C,相对湿度 40% ~ 60%。动物伦理批号:N2014075。

2 药物 芪苈强心胶囊(由黄芪、人参、附子、丹参、葶苈子、泽泻、玉竹、桂枝、红花、香加皮、陈皮组成,0.3 g/粒,石家庄以岭药业股份有限公司生产,批号:

20140901),盐酸贝那普利片(10 mg/片,北京诺华制药有限公司生产,批号:X2137)

3 试剂及仪器 n-6 系多不饱和脂肪酸标准品(美国 NU-CHEK 公司,批号:GLC484-100MG);游离脂肪酸试剂盒(北京九强生物技术股份有限公司,批号:GS191Z)。气相色谱仪(美国 Perkin Elmer Clarus 580);MYLAB Five 小动物超声诊断系统(意大利百胜集团公司);HX-300 动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司);BL-420E 生理记录仪(成都泰盟科技有限公司);Avanti J-26XP 低温高效离心机(美国 Beckman Coulter 公司);MDF-U50V 型低温冰箱(日本 SANYO 公司);毛细管色谱柱(Agilent ZB-WAX);涡旋振荡器(德国 IKA Vortex-3);肝素锂抗凝管(美国 Biologix 公司)。

4 动物分组模型制备

4.1 AMI 大鼠模型建立 将 72 只大鼠按 1:1:4 随机区组分组,分为正常组($n = 12$ 只)、假手术组($n = 12$ 只)和造模组($n = 48$ 只),其中造模组参照文献[5]采用结扎冠状动脉左前降支的方法建立 AMI 大鼠模型,大鼠腹腔麻醉(5% 水合氯醛,7 mL/kg)后仰卧位固定,连接心电图导联电极用于术中电监测,经口行气管插管接于小动物呼吸机上(呼吸比 1:2,潮气量 30 ~ 32 mL,呼吸频率 90 次/min),沿胸骨左缘钝性分离胸膜,在左心耳下距主动脉根部约 1.5 mm 处穿线结扎左冠状动脉前降支,结扎前后分别采用 POWERLAB 电生理记录仪采集心电图数据,以 ST 段下降绝对值 ≥ 0.1 mV 即为造模成功。正常组既不穿线也不结扎冠状动脉左前降支,假手术组大鼠只穿线不结扎冠状动脉左前降支。

4.2 AMI 后致 CHF 大鼠模型评价 术后第 5 周,观察大鼠存活情况并利用小动物超声仪检测造

模组大鼠心功能,麻醉方法同上,大鼠仰卧位固定,取胸骨旁左室长轴和乳头肌水平短轴切面,观察心肌运动情况,由二维超声引导,启动机器的 M 型功能,将取样线置于二尖瓣腱索水平,垂直于室间隔及左室后壁,利用心室波群的 M 型曲线,测量心功能参数,射血分数(LVEF) $\leq 45\%$ 的大鼠视为 CHF 模型成功。

5 给药方法 将 CHF 模型成功大鼠($n=32$ 只,成功率 66.67%)依照随机区组分组,分为模型组($n=11$)、芪蒴强心组($n=10$)、贝那普利组($n=11$),其中芪蒴强心组以 1 g/(kg·d)灌胃给药,1 次/日,相当于临床等效剂量的 2 倍,贝那普利组以 10 mg/(kg·d)灌胃给药,1 次/日,相当于临床等效剂量,正常组、假手术组和模型组同期灌胃等体积的生理盐水溶液。连续灌胃 8 周,于末次给药禁食 12 h 后进行指标测定。

6 检测指标及方法

6.1 血清游离脂肪酸(free fatty acids, FFA) 颈动脉取血 3 mL 静置 2 h 后,4 ℃,3 000 r/min,离心 10 min,取上清于 Eppendorf 管中,按照试剂盒说明书操作使用全自动生化仪检测。

6.2 心肌组织 n-6 系 PUFAs 检测

6.2.1 试剂配制 将 C18:2 n-6(亚油酸,linoleic acid, LA)、C20:4 n-6(二十碳四烯酸,arachidonic acid, AA)及 C22:4(二十二碳四烯酸,docosahexaenoic acid)甲酯标准品均配成 10 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 的正庚烷溶液。

6.2.2 心肌组织甲酯化和抽提 大鼠颈动脉取血后,用 4 ℃生理盐水将心脏残余血液冲洗干净后取左室心尖部适量心肌组织,加入 4 mL 甲醇-二氯甲烷溶液(甲醇与二氯甲烷体积比 1:3),匀浆 3 min 后,离心 2 500 r/min,5 min,取上清加 1 g 无水硫酸钠,充分混匀 1 min,离心 2 500 r/min,5 min 后,取上清加 300 μL 乙酰氯,80 ℃水浴 2 h,冷却后加 7%碳酸钾 4 mL,重复 3 次加正己烷 2 mL,充分混匀 10 min,离心 2 500 r/min,10 min,3 次上层有机相合并,加上 3 mL 乙腈,充分混匀 10 min,离心 3 000 r/min,5 min,取上层有机相氮气吹干,250 μL 正庚烷复溶后用于气相色谱分析。

6.2.3 气相色谱条件确定 Agilent ZB-WAX 聚乙二醇毛细管柱(30 m $\times$ 0.53 mm $\times$ 1.00 μm);初始柱温 150 ℃,10 ℃/min 升温至 190 ℃,保持 58 min;20 ℃/min 升温至 230 ℃,保持 15 min;氮气流量 5 mL/min 以上,氢气流量 30 mL/min,空气流量 400 mL/min。

将上述心肌组织进行甲酯化、抽提并按已确定的方

法进行色谱分离,由标准曲线计算复溶后样品中的脂肪酸甲酯浓度,按照组织中脂肪酸含量($\mu\text{mol/g}$) = $c \times V / (M \times m)$ 公式计算各组织中 PUFAs 含量,其中 c : 复溶后样品中的脂肪酸甲酯浓度($\mu\text{g}/\mu\text{L}$); V :复溶体积(μL); M :脂肪酸甲酯摩尔质量; m :组织用量(g)。

6.3 相关性分析 采用 Spearman 方法分析血清 FFA 与心肌组织 n-6 系 PUFAs 的相关性。

7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析法。符合正态分布与方差齐的多个样本均数间的两两比较用 LSD;符合正态分布而方差不齐的数据,进行数据转换后采用 Dunnett's T_3 检验。相关性分析采用 Spearman 进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠血清 FFA 水平比较(表 1) 与正常组、假手术组比较,模型组大鼠血清 FFA 水平明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,芪蒴强心组和贝那普利组大鼠血清 FFA 水平明显降低($P < 0.01$)。与假手术组比较,芪蒴强心组和贝那普利组血清 FFA 水平升高($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠血清 FFA 水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	FFA
正常	12	0.27 $\pm$ 0.14
假手术	12	0.28 $\pm$ 0.17
模型	11	1.42 $\pm$ 0.14 ^{* $\Delta \Delta$}
芪蒴强心	10	0.45 $\pm$ 0.12 ^{$\Delta \Delta$}
贝那普利	11	0.44 $\pm$ 0.15 ^{$\Delta \Delta$}

注:与正常组比较,^{*} $P < 0.01$;与假手术组比较, ^{Δ} $P < 0.05$, ^{$\Delta \Delta$} $P < 0.01$;与模型组比较, ^{$\Delta \Delta$} $P < 0.01$

2 各种标准脂肪酸甲酯的保留时间(表 2) 各组大鼠心肌组织 n-6 系 PUFAs 甲酯保留时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各种标准脂肪酸甲酯的保留时间 (min, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	n-6 系 PUFAs		
		C18:2	C20:4	C22:4
正常	6	15.49 $\pm$ 0.00	31.74 $\pm$ 0.10	58.31 $\pm$ 0.01
假手术	6	15.48 $\pm$ 0.00	31.79 $\pm$ 0.08	58.27 $\pm$ 0.14
模型	6	15.42 $\pm$ 0.60	31.73 $\pm$ 0.93	58.24 $\pm$ 0.15
芪蒴强心	6	15.47 $\pm$ 0.00	31.77 $\pm$ 0.04	58.25 $\pm$ 0.09
贝那普利	6	15.46 $\pm$ 0.05	31.70 $\pm$ 0.89	58.28 $\pm$ 0.79

3 各组大鼠心肌组织 n-6 系 PUFAs 含量比较(表 3) 与正常组及假手术组比较,模型组大鼠心肌组织 n-6 系 PUFAs 含量升高($P < 0.01$)。与模型组比较,芪蒴强心组、贝那普利组大鼠 n-6 系 PUFAs 含

量降低 ($P < 0.01$)。与假手术组比较,2 个用药组 C18:2 及 C20:4 含量升高 ($P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠心肌组织 PUFAs 含量比较 ($\mu\text{mol/g}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	n-6 系 PUFAs		
		C18:2	C20:4	C22:4
正常	6	9.27 $\pm$ 1.13	7.56 $\pm$ 0.32	0.38 $\pm$ 0.12
假手术	6	9.75 $\pm$ 0.75	6.75 $\pm$ 1.78	0.37 $\pm$ 0.09
模型	6	31.95 $\pm$ 2.57 ** $\Delta\Delta$	26.51 $\pm$ 2.38 ** $\Delta\Delta$	1.57 $\pm$ 0.71 $\Delta\Delta$
芪苈强心	6	13.05 $\pm$ 0.72 $\Delta\Delta$	11.39 $\pm$ 0.25 $\Delta\Delta$	0.60 $\pm$ 0.09 Δ
贝那普利	6	14.72 $\pm$ 0.38 $\Delta\Delta$	10.47 $\pm$ 0.38 $\Delta\Delta$	0.40 $\pm$ 0.06 Δ

注:与正常组比较, * $P < 0.01$;与假手术组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$

4 血清 FFA 与心肌组织 n-6 系 PUFAs 相关性分析(表 4) 血清 FFA 与心肌组织 C18:2 n-6($r = 0.923$, $P < 0.01$)、C20:4 n-6($r = 0.911$, $P < 0.01$)、C22:4 n-6($r = 0.798$, $P < 0.01$)呈明显正相关关系。

表 4 血清 FFA 与心肌组织 n6 系 PUFAs 相关性比较			
统计学指标	C18:2 n-6	C20:4 n-6	C22:4 n-6
r	0.923	0.911	0.798
P	<0.001	<0.001	<0.001

讨 论

PUFAs 是指含两个或两个以上不饱和双键的脂肪酸,其衍生物种类繁多,具有稳定细胞膜功能、维持细胞因子和脂蛋白平衡等生理功能^[6-8],与血管性疾病的发生发展密切相关^[9]。n-6 系 PUFAs 过量会使血液黏度、血管痉挛度和血管收缩度升高,导致血小板凝集和血栓形成,造成动脉粥样化和机体炎症反应^[10],可见 n-6 系 PUFAs 加重心脑血管疾病的作用机制也就在于其参与上述代谢的过程。此外,n-6 系 PUFAs 会使细胞介导的免疫功能受到抑制,研究表明 n-6 系 PUFAs 衍生物可通过刺激生长因子的表达来促进肿瘤的血管发生^[11]。FFA 是脂肪代谢的另一个产物,尽管在血液中浓度很低,却是脂类代谢中最活跃的部分。FFA 比 TG 和 TC 更能敏感反应机体的脂肪代谢变化^[12]。研究报道 AMI 发生时,FFA 明显升高,加重心肌的缺血损伤坏死,促进心律失常发生,甚至猝死^[13]。亦有研究报道 FFA 升高使脂质代谢紊乱加重,同时可促发血管内皮细胞凋亡,减弱血管内皮细胞依赖性血管扩张,导致内皮细胞结构与功能受损,脂质容易渗透至内膜下^[14]。FFA 还可导致抗凝血因子表达减少,促凝血因子增多或活性增强,促进了氧化与炎症反应,加重动脉粥样硬化、冠心病的发生发展^[15,16]。

本研究结果证实 AMI 后致 CHF 大鼠给药 8 周后,心肌组织中 n-6 系 PUFAs 以及 FFA 水平明显升高,且两者之间呈正相关,提示 n-6 系 PUFAs、FFA 水平与 CHF 发生发展密切相关,n-6 系 PUFAs 水平增高,心肌细胞内脂质代谢障碍,脂肪酸堆积,释放入血的 FFA 水平升高,细胞毒性增强。

中医学认为心衰时气阳虚乏,气虚推动无力,阳虚温煦无权,气阳虚乏导致气血运行输布障碍,出现营卫之气交会生化障碍,即气、血、津液相互转化及互渗互换障碍,从而产生瘀、痰等病理产物,这与现代医学提出的脂质和能量代谢障碍等多重因素导致的病理产物堆积,细胞毒性增强的 CHF 恶化发展机制相吻合,据此确立了“气血水同治分消”的治疗原则和芪苈强心胶囊组方。方中黄芪、附子与人参黄芪相须为用,益气利水,补气温阳;丹参红花活血行血,通利脉络;葶苈子、香加皮、泽泻强心利水;佐以玉竹、陈皮养阴畅气,全方补气温阳、活血通络,利水消肿^[17],改善气、血、津液的相互转化,减轻瘀、痰等病理产物的堆积。方中黄芪主要成分为黄芪多糖、黄酮类及皂苷类等,最近药理研究表明具有促进水液代谢、改善物质代谢、调血脂,减少肝脏脂肪沉积等作用^[18,19];附子主要含有生物碱类、黄酮类、皂苷类、多糖类及脂肪酸等成分,除具有明显的正性肌力作用外,Huang X 等^[20]研究发现附子可以降低小鼠血浆胆固醇和甘油三酯水平,调节脂质代谢作用。丹参主要成分为酚酸类,可扩张冠状动脉,抑制血小板凝聚、改善微循环等作用^[21]。人参主要成分人参总皂苷、Rb₁、Rg₁等,药理研究亦证实其对脂质代谢紊乱有良好的调节作用^[22]。丹参主要成分为酚酸类,具有扩张血管、抑制血小板凝聚、改善微循环等作用^[29]。红花主要成分为黄酮类,具有减少红细胞聚集,改善血黏度,调节物质代谢等作用^[23],纵观芪苈强心胶囊组方,研究表明具有保护心肌微血管,减少心肌细胞凋亡,改善物质能量代谢,抑制心室重构,改善心功能的作用^[24-26],有效缓解 CHF 患者的临床症状。

本研究选用通络代表性药物芪苈强心胶囊作为干预用药,探讨其对 CHF 中脂质代谢途径的影响,结果发现复方中药芪苈强心胶囊明显降低 FFA 以及心肌组织 n-6 系 PUFAs 水平,减少毒性脂质堆积,保护心肌细胞,延缓 CHF 进程,对于 CHF 防治具有重要的临床价值,为临床诊疗提供了研究数据支撑。然而 n-6 系 PUFAs 与释放入血 FFA 发生机制,以及复方中药芪苈强心胶囊降低 FFA、n-6 系 PUFAs 相关机制仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Mann DL. Management of heart failure patients with reduced ejection fraction in Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine [M]. Philadelphia WB Saunders, 2008: 611–640.
- [2] Tang WH, Huang Y. Cardiotonic modulation in heart failure: insights from traditional Chinese medicine [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1073–1074.
- [3] Urabe Y, Yamamoto H, Kitagawa T, et al. Association between serum levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary plaque detected by coronary computed tomography angiography in patients receiving statin therapy [J]. Cir J, 2013, 77(10): 2578–2585.
- [4] Gerber PA, Gouni-Berthold I, Berneis K. Omega-3 fatty acids: role in metabolism and cardiovascular disease [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(17): 3074–3093.
- [5] Zhang J, Wei C, Wang H, et al. Protective effect of qiliqiangxin capsule on energy metabolism and myocardial mitochondria in pressure overload heart failure rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 378298.
- [6] Janssen CIF, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration [J]. Prog Lipid Res, 2014, 53(53): 1–17.
- [7] Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life [J]. Adv Nutr, 2012, 3(1): 1–7.
- [8] Guadarrama-lópez AL, Valdés-Ramos R, Martínez-Carrillo BE. Type 2 diabetes, PUFAs, and vitamin D: their relation to inflammation [J]. J Immunol Res, 2014: 860703.
- [9] Rylander C, Sandanger TM, Engeset D, et al. Consumption of Lean Fish Reduces the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Population-Based Cohort Study of Norwegian Women [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89845.
- [10] Den Ruijter HM, Berecki G, Verkerk AO, et al. Acute administration of fish oil inhibits triggered activity in isolated myocytes from rabbits and patients with heart failure [J]. Circulation, 2008, 117(4): 536–544.
- [11] Kang JX, Liu A. The role of the tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in regulating tumor angiogenesis [J]. Cancer Metastasis Rev, 2013, 32(1–2): 201–210.
- [12] Rhee Y, Paik MJ, Kim KR, et al. Plasma free fatty acid level patterns according to cardiovascular risk status in postmenopausal women [J]. Clin Chim Acta, 2008, 392(1–2): 11–16.
- [13] Roy VK, Kumar A, Joshi P, et al. Plasma free fatty acid concentrations as a marker for acute myocardial infarction [J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(11): 2432–2434.
- [14] Giedd KN, Bergmann SR. Fatty acid imaging of the heart [J]. Curr Cardiol Rep, 2011, 13(2): 121–131.
- [15] Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: the CACTI study [J]. Diabetes, 2011, 60(1): 306–314.
- [16] Karakas SE, Almarino RU, Kim K. Serum fatty acid binding protein 4, free fatty acids, and metabolic risk markers [J]. Metabolism, 2009, 58(7): 1002–1007.
- [17] 吴以岭主编. 络论 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010: 1301.
- [18] 刘阿娜, 崔宁, 赵文晓, 等. 黄芪皂苷干预脾虚水湿不化证大鼠的代谢组学研究 [J]. 中草药, 2016, 47(24): 4401–4407.
- [19] Mao XQ, Wu Y, Wu K, et al. Astragalus polysaccharide reduces hepatic endoplasmic reticulum stress and restores glucose homeostasis in a diabetic KKAY mouse model [J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(12): 1947–1956.
- [20] Huang X, Tang J, Zhou Q, et al. Polysaccharide from fuzi (FPS) prevents hypercholesterolemia in rats [J]. Lipids Health Dis, 2010, 9(1): 9.
- [21] Li H. Effects of vasoactive Chinese herbs on the endothelial NO system [J]. Recent Adv Theor Pract Chin Med, 2012, 12(5): 267–282.
- [22] 谈博, 刘静, 文思, 等. 人参对高脂血症小鼠肝脂质代谢紊乱的影响 [J]. 中药材, 2013, 36(7): 1149–1151.
- [23] Li HX, Han SY, Wang XW et al. Effect of the carthamins yellow from Carthamus tinctorius L. on hemorheological disorders of blood stasis in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2009, 47(8): 1797–1802.
- [24] Ye Y, Gong H, Wang X, et al. Combination treatment with antihypertensive agents enhances the effect of Qiliqiangxin on chronic pressure overload-induced cardiac hypertrophy and remodeling in male mice [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2015, 65(6): 628–639.
- [25] Wang J, Zhou J, Ding X, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling in rats with experimental myocardial infarction [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6): 6596–6606.
- [26] Zhu HM, Zhou JM, Jin XJ, et al. Observational study of Traditional Chinese Medicine syndrome distribution in patients with acute myocardial infarction and its impact on prognosis [J]. Chin J Integr Med, 2016, 1(1): 1–6.

(收稿: 2016-12-21 修回: 2017-03-10)

责任编辑: 汤 静